

## ЗД-28. ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ ЭКЗОГЕННОГО КОНКУРЕНТА ЗА СВЯЗЫВАНИЕ С KEAP1, НЕОБХОДИМОЙ ДЛЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ЭФФЕКТА

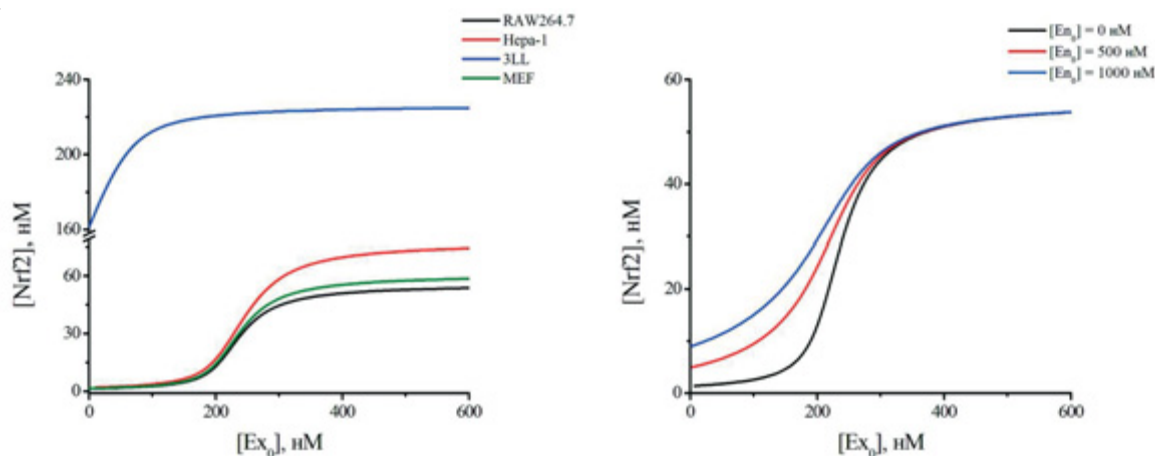
Ю. В. Храмцов<sup>1</sup>, А. В. Уласов<sup>1</sup>, А. А. Розенкранц<sup>1,2</sup>, А. С. Соболев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Институт биологии гена РАН,  
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, 34/5

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
биологический факультет,  
119192, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12

E-mail: ykhram2000@mail.ru

В активации клеточного ответа на окислительный стресс ключевую роль играет белок Nrf2 [1]. В норме его концентрация в цитоплазме низкая, и он практически весь находится в комплексе с белком-репрессором Keap1, который способствует протеасомной деградации Nrf2. При окислительном стрессе происходит высвобождение Nrf2 из комплекса с Keap1, Nrf2 поступает в ядра клеток и, активируя экспрессию целого ряда генов, запускает защитные процессы клетки. При многих патологиях активация Nrf2-зависимого пути может иметь терапевтическое значение, поэтому стоит задача его индукции путем добавления экзогенных конкурентов за связывание с Keap1. Однако какая концентрация экзогенного конкурента ( $Ex$ ) должна быть в цитоплазме для достижения эффекта, до сих пор не было известно.



Недавно были измерены общее количество молекул Nrf2 и Keap1 в нескольких линиях клеток и равновесные константы диссоциации ( $K_d$ )-комплексов Nrf2 – Keap1 и ряда комплексов  $Ex$  – Keap1 [2, 3]. Используя эти данные и определенные нами объемы клеток и ядер, мы предложили модель, с помощью которой получено аналитическое выражение, связывающее концентрацию свободного Nrf2 в цитоплазме,  $[Nrf2]$  и общую концентрацию экзогенного конкурента в цитоплазме,  $[Ex_0]$ . Для трех линий разных типов показано, что заметный биологический эффект будет наблюдаться при концентрации экзогенного конкурента больше 200 нМ (левая диаграмма). Для некоторых клеток, например линии 3LL, изначально наблюдается высокая концентрация свободного Nrf2. В модели учтено присутствие возможных эндогенных конкурентов ( $En$ ) за связывание с Keap1. Их влияние существенно только при низких величинах константы диссоциации комплекса  $En$  – Keap1 (зависимости для соответствующей  $K_d = 100$  нМ приведены на правой диаграмме).

**Библиографические ссылки**

1. *Suzuki T.* Molecular basis of the Keap1 – Nrf2 system // Free Radic. Biol. Med. Pergamon, 2015. Vol. 88. P. 93.
2. Absolute Amounts and Status of the Nrf2-Keap1-Cul3 Complex within Cells / T. Iso [et al.] // Mol. Cell. Biol. American Society for Microbiology Journals, 2016. Vol. 36, № 24. P. 3100.
3. Kinetic, thermodynamic, and structural characterizations of the association between Nrf2-DLGex degron and Keap1 / T. Fukutomi [et al.] // Mol. Cell. Biol. American Society for Microbiology Journals, 2014. Vol. 34, № 5. P. 832.

*Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 17-14-01304.*